



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Avanços Terapêuticos na Surdez Súbita

Rui Alexandre Encarnação Diogo

MAIO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Avanços Terapêuticos na Surdez Súbita

Rui Alexandre Encarnação Diogo

Orientado por:

Dr. Marco Simão

Maio'2017

Resumo

A surdez súbita neurossensorial, conhecida como surdez súbita, é geralmente definida como uma perda auditiva de pelo menos 30 dB, em 3 frequências audiométricas contíguas, num período de 3 dias. Devido ao seu aparecimento abrupto, é um sintoma assustador que exige diagnóstico e tratamento prementes. Em aproximadamente 90% dos casos, uma causa subjacente não pode ser identificada, apesar de investigação adequada. Deste modo, é definida com surdez súbita neurossensorial idiopática. A sua fisiopatologia pouco clara, aparente baixa incidência e possibilidade de recuperação espontânea contribuem para manter o tratamento controverso.

Ao longo dos anos, foram propostas mais de 60 modalidades terapêuticas para a surdez súbita neurossensorial idiopática, mas poucas demonstraram eficácia suportada por evidência científica na recuperação auditiva. Os corticoides sistêmicos são habitualmente a terapia inicial utilizada, pois parecem promover a melhoria dos limiares auditivos no audiograma tonal simples. Há estudos que mostram que os corticosteroides intratimpânicos são não-inferiores aos corticosteroides orais como terapêutica inicial da surdez súbita e podem ser usados eficazmente como terapia de resgate, após a falha da terapia sistêmica. A eficácia da combinação da corticoterapia sistêmica e intratimpânica está a ser estudada. A oxigenoterapia hiperbárica (HBOT) apresenta resultados promissores quer como terapia primária, adjuvante ou de resgate, mas está a ser avaliada em eficácia, frequência e duração. São necessários mais estudos com amostras de doentes maiores e medidas de resultados padronizadas. Ainda nenhum outro agente provou ser eficaz no tratamento da surdez súbita.

A surdez súbita tem um elevado impacto na vida diária dos doentes. No geral, há demasiado foco no sucesso audiológico e não o suficiente na qualidade de vida do doente. Uma visão holística do doente é necessária para o sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Surdez súbita, corticoterapia, oxigenoterapia hiperbárica

Abstract

Sudden sensorineural hearing loss (SSNHL), commonly known as sudden deafness, is mostly defined as a hearing loss of at least 30 dB loss in 3 contiguous audiometric frequencies over a 3-day period. Because of its sudden appearance, it is a frightening symptom that requires pressing diagnosis and treatment. In approximately 90% of cases, an underlying cause cannot be identified, despite adequate investigation. Therefore, it is defined as idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL). Its unclear physiopathology, apparent low incidence and chance of spontaneous recovery contribute to keep the treatment controversial.

Over the years, there have been proposed more than 60 treatment modalities for ISSNHL, but only a few have shown efficacy supported by scientific evidence in hearing recovery. Systemic corticosteroids are usually the initial therapy prescribed, for they seem to promote pure tone average (PTA) improvement. There is data showing that intratympanic corticosteroids are non-inferior to oral corticosteroids in the initial management of ISSNHL and can be used effectively as a salvage therapy, after the failure of systemic therapy. The combination therapy of systemic and intratympanic steroids is still being studied in terms of efficacy. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) shows promising results either as a primary, adjunct or salvage therapy, but is still being assessed in efficacy, frequency and duration. Further studies with larger patient samples and standardized outcomes measures are needed. No other agent has proven to be effective in ISSNHL yet.

ISSNHL has a high impact on a patient's daily life. In general, there is too much focus in audiological success and not enough on patient quality of life. A holistic view of the patient is required for therapeutic success.

Keywords: Sudden deafness, corticoids, hyperbaric oxygen

Índice

Introdução	6
Surdez súbita – definição, epidemiologia e prognóstico	6
Surdez súbita – princípios terapêuticos	8
Tratamento da surdez súbita – corticoterapia	9
Tratamento da surdez súbita – oxigenoterapia hiperbárica	12
Tratamento da surdez súbita – outros agentes	18
Conclusão	20
Agradecimentos	21
Bibliografia	21

Introdução

Com este artigo, pretende-se fazer uma revisão da literatura disponível mais recente em relação ao tratamento da surdez súbita. Este trabalho irá focar-se na terapêutica da surdez súbita neurossensorial idiopática em adultos, por ser a mais abordada pelos artigos científicos publicados. Não irá ser analisado em pormenor o mecanismo de ação das diferentes terapias, pois o objetivo deste artigo é perceber as alternativas de tratamento com evidência científica de produzir melhorias auditivas e de qualidade de vida nos doentes com surdez súbita. Foi feita a divisão das modalidades terapêuticas em corticoterapia, oxigenoterapia hiperbárica e outros agentes, por haver uma clara preponderância de artigos sobre as duas primeiras abordagens terapêuticas.

Surdez súbita – definição, epidemiologia e prognóstico

A surdez súbita neurossensorial é uma emergência otológica que exige tratamento urgente. A maioria da literatura define-a como uma perda auditiva superior ou igual a 30 dB em, pelo menos, 3 frequências audiométricas contíguas, num período de 72 horas¹ (Figura 1). Quando não existe registo audiométrico prévio, a perda auditiva é definida em relação com o ouvido contralateral. A surdez súbita é um sintoma assustador, devido ao seu aparecimento abrupto. Muitos doentes reparam na sua perda auditiva quando acordam e têm uma perceção de diminuição da acuidade auditiva acompanhada de uma sensação de plenitude auricular. Tem uma incidência estimada em 5-20 por 100.000 pessoas por ano, com 4000 novos casos por ano, nos EUA². No Japão, um estudo epidemiológico de grande escala estimou a incidência em 60,9 por 100.000 pessoas por ano³. O pico de incidência situa-se entre os 50-60 anos, sendo a incidência semelhante nos dois sexos⁴. É unilateral na maioria dos casos, sendo bilateral em menos de 5% dos casos⁵. Como sintomas acompanhantes destacam-se os acúfenos e vertigem⁶.

A surdez súbita neurossensorial reflete uma anormalidade da cóclea, nervo auditivo ou níveis superiores da via auditiva⁷. Aproximadamente 90% dos casos de surdez súbita neurossensorial são idiopáticos na apresentação, ou seja, apesar de uma investigação adequada, não se consegue encontrar uma causa². Foram propostas várias hipóteses para explicar a fisiopatologia da surdez súbita neurossensorial idiopática. As mais aceites são: a hipótese vascular, por compromisso vascular da cóclea; a hipótese traumática, por rutura de membranas cocleares; e a hipótese viral, por inflamação ou dano de estruturas do ouvido interno, causados por infeção ou reativação viral^{3,8,9}. Entre as

causas identificáveis, as mais frequentes são as infecciosas, otológicas, traumáticas, vasculares, hematológicas e neoplásicas¹⁰. Independentemente da etiologia, o evento que provoca o dano coclear é sempre o mesmo: a hipoxia¹¹.

A recuperação espontânea da surdez súbita neurosensorial acontece em 32-65% dos casos¹⁰, o que pode contribuir para a subestimação da incidência da doença, pois os doentes que recuperam não sentem necessidade de ir ao médico. O pior prognóstico está associado a: idade avançada (>60 anos) ou precoce (<15 anos); presença de vertigem; surdez bilateral; surdez profunda; configurações audiométricas planas ou com curva descendente; e tempo desde o início do quadro de hipoacusia até o início de terapêutica superior a uma semana^{2,6,10}.

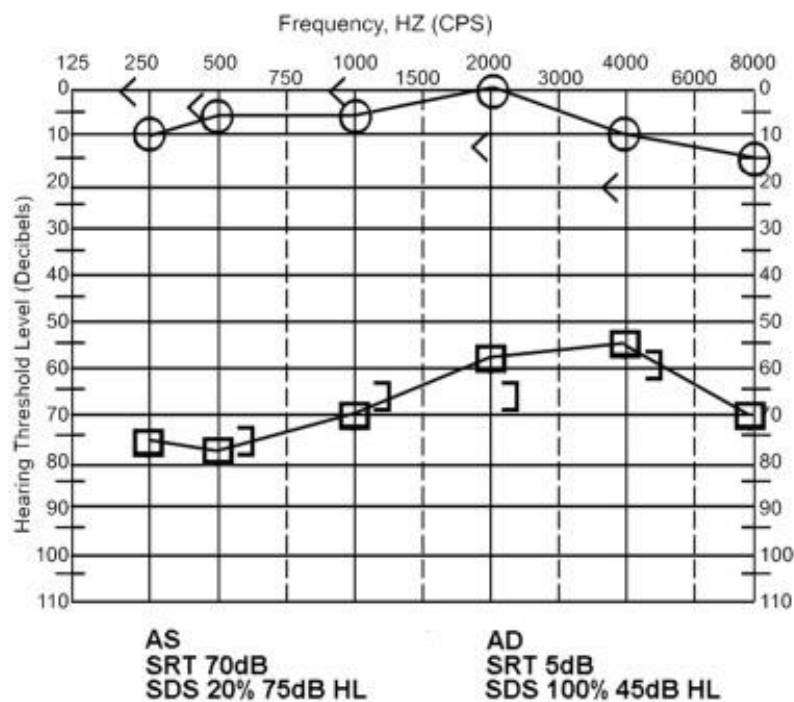


Figura 1. Audiograma tonal simples de um doente com surdez súbita neurosensorial idiopática de grau severo no ouvido esquerdo. (Adaptado de Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif.* 2011;15(3):91-105. doi:10.1177/1084713811408349.)¹⁰

Surdez súbita – princípios terapêuticos

Quando um doente se apresenta com surdez súbita, é prudente determinar se é uma surdez de condução, neurosensorial ou mista, pois esta distinção tem implicações terapêuticas e prognósticas. Feito o diagnóstico presuntivo de surdez súbita neurosensorial, os sintomas acompanhantes, como os sinais neurológicos focais, podem orientar para diagnósticos particulares, como acidente vascular cerebral⁸. O diagnóstico de surdez súbita neurosensorial idiopática é feito quando o audiograma tonal simples revela uma perda de pelo menos 30 dB, em 3 frequências audiométricas contíguas, em menos de 3 dias e quando não se consegue identificar uma causa através da história e exame objetivo¹².

Em relação ao pedido de exames complementares de diagnóstico, as linhas orientadoras da Academia Americana de Otorrinolaringologia – Cirurgia da Cabeça e Pescoço² recomendam contra a realização de Tomografia Computorizada e de avaliação laboratorial por rotina, por não acrescentarem informação relevante e terem potenciais efeitos adversos (Tabela 1). Por outro lado, recomendam a favor da avaliação de patologia retrococlear, mais frequentemente o schwannoma vestibular, preferencialmente através de uma ressonância magnética (potenciais evocados auditivos e audiometrias seriadas também são opção).

Sendo a surdez súbita neurosensorial na maioria dos casos idiopática, as decisões terapêuticas são geralmente efetuadas sem conhecimento da etiologia, de forma empírica. Ao longo dos anos, foram propostas mais de 60 modalidades terapêuticas, entre as quais se incluem a corticoterapia sistémica (oral ou endovenosa) ou intratimpânica, a oxigenoterapia hiperbárica, fármacos antivirais, trombolíticos, vasodilatadores, vasoativos/reológicos, diuréticos e antioxidantes¹³. Uma vez que a surdez súbita pode recuperar espontaneamente, a eficácia de muitos dos agentes supramencionados não foi comprovada ou ainda está por demonstrar.

Após instituída a terapêutica, os doentes devem ter um seguimento audiométrico para aferir o benefício da intervenção e ponderar a terapia de resgate se houver recuperação incompleta da audição.² Os doentes com perda auditiva permanente podem necessitar de reabilitação auditiva.

Management of Patients with Sudden Hearing Loss (Evidence-Based Statement)	Statement Strength
<i>Diagnosis</i>	
Exclusion of conductive hearing loss (Statement 1)	Strong recommendation
Modifying factors (Statement 2)	Recommendation
Computed tomography (Statement 3)	Strong recommendation against
Audiometric confirmation of idiopathic sudden sensorineural hearing loss (Statement 4)	Recommendation
Laboratory testing (Statement 5)	Strong recommendation against
Retrocochlear pathology (Statement 6)	Recommendation
<i>Shared decision making</i>	
Patient education (Statement 7)	Strong recommendation
<i>Treatment</i>	
Initial corticosteroids (Statement 8)	Option
Hyperbaric oxygen therapy (Statement 9)	Option
Other pharmacologic therapy (Statement 10)	Recommendation against
Salvage therapy (Statement 11)	Recommendation
<i>Follow-up</i>	
Outcomes assessment (Statement 12)	Recommendation
Rehabilitation (Statement 13)	Strong recommendation

Tabela 1. Sumário das recomendações baseada em evidência em relação à avaliação e tratamento da surdez súbita, retirado das linhas orientadoras da Academia Americana de Otorrinolaringologia – Cirurgia da Cabeça e Pescoço².

Tratamento da surdez súbita – corticoterapia

Os corticosteroides são os fármacos mais globalmente utilizados no tratamento da surdez súbita neurossensorial idiopática, com eficácia demonstrada por estudos científicos na melhoria dos parâmetros audiométricos, desde 1980.⁹ Alguns estudos referem uma subida das taxas de recuperação auditivas de 32-65% para 49-89%¹⁴. O seu mecanismo exato é desconhecido, mas pensa-se que melhoram a audição através da supressão da resposta imune, restabelecimento da microcirculação, ação anti-inflamatória e antioxidante, redução do edema e da pressão endolinfática.¹⁵ Quando administrados de forma sistémica, foram descritos vários efeitos adversos dose-dependentes, como inibição parcial do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, síndrome de Cushing, osteoporose, hiperglicemia, hipertensão e osteonecrose¹⁶.

A corticoterapia sistémica é a abordagem terapêutica mais utilizada como terapia primária da surdez súbita. No entanto, cerca de 30-50% dos doentes não respondem de forma adequada¹⁷. Os corticoides intratimpânicos são outra via de administração do fármaco e podem ser prescritos como terapia primária, como terapia de resgate em casos

de falência da terapia primária e como terapia complementar à corticoterapia sistêmica (oral ou endovenosa). Alguns ensaios clínicos controlados randomizados mostraram que a corticoterapia intratimpânica é não inferior à corticoterapia oral, na terapia da surdez súbita¹⁸. Por outro lado, a sua utilização em combinação com a corticoterapia sistêmica mostrou resultados díspares, havendo estudos que mostram benefício, enquanto noutros não existe diferença estatística significativa⁴.

A corticoterapia intratimpânica permite atingir concentrações superiores de fármaco na perilinfa, por difusão através da janela redonda, com exposição sistêmica mínima¹⁴. Os corticoides podem ser administrados através de uma seringa transtimpânica, tubo de timpanostomia, miringotomia ou microcateter. Os efeitos adversos são raros, mas incluem dor, tonturas, infecção e perfuração timpânica persistente¹⁹. Sendo uma terapêutica sem efeitos adversos significativos, pode ser utilizada de forma segura quando existem limitações à corticoterapia sistêmica, como no caso de doenças crônicas como diabetes, hipertensão e doença renal crônica.

Segundo as linhas orientadoras da Academia Americana de Otorrinolaringologia – Cirurgia da Cabeça e Pescoço², publicadas em 2012, não há evidência científica clara que suporte a eficácia da corticoterapia no tratamento da surdez súbita. Apesar disso, é das poucas alternativas com eficácia demonstrada pela literatura. Deste modo, estabelecem a corticoterapia com uma opção como terapia inicial da surdez súbita, capaz de potencializar a recuperação auditiva se utilizada nas duas primeiras semanas após o início do quadro de surdez súbita. O esquema recomendado para a corticoterapia oral é prednisolona 1 mg/Kg/dia (dose máxima 60 mg/dia) ou metilprednisolona 48 mg/dia ou dexametasona 10 mg/dia. Indicam dose máxima destes fármacos durante 7 a 14 dias, com diminuição progressiva da dose por igual período. O esquema recomendado para a corticoterapia intratimpânica é dexametasona 24 mg/mL ou 16 mg/mL ou 10 mg/mL; metilprednisolona 40 mg/mL ou 30 mg/mL. Indicam a administração de 0,4 a 0,8 mL no ouvido médio a cada 3 a 7 dias, num total de 3 a 4 sessões. Como terapêutica de resgate, as linhas orientadoras recomendam a utilização de corticoterapia intratimpânica, nos casos refratários à abordagem inicial.

Wei et al.²⁰ concluíram, através de uma revisão sistematizada, que a eficácia da corticoterapia no tratamento da surdez súbita neurosensorial idiopática é incerta, comparada com o placebo. Verificaram que os resultados dos ensaios clínicos controlados randomizados eram contraditórios, em parte porque os ensaios tinham uma amostra

populacional pequena. Apenas três ensaios, num total de 267 doentes, cumpriram os critérios de seleção, todos com elevado risco de viés. Dois dos ensaios mostraram falta de efeito dos corticoides orais na melhoria auditiva, comparados com o placebo. O outro ensaio mostrou melhorias auditivas significativas em 61% dos doentes que fizeram corticoides orais e 32% do grupo controlo. Não foi possível realizarem uma meta-análise, devido às diferenças das populações estudadas, fármacos, doses e duração do tratamento. Os autores não conseguiram determinar a incidência de efeitos adversos.

Barreto et al.⁴ fizeram uma revisão sistemática de 30 estudos científicos diversificados, que incluiu estudos em que foi utilizada a corticoterapia intratimpânica como tratamento primário, como tratamento de resgate (em casos refratários à corticoterapia sistémica) e como terapêutica combinada à corticoterapia sistémica. Verificaram que a corticoterapia intratimpânica é utilizada principalmente como terapêutica secundária, após insucesso da corticoterapia sistémica, podendo ser prescrita como um substituto seguro e eficaz à corticoterapia sistémica (oral ou endovenosa).

Qiang et al.²¹ publicaram uma meta-análise de 6 ensaios clínicos randomizados, em que a corticoterapia intratimpânica apresentou melhores resultados audiométricos como terapêutica inicial da surdez súbita neurossensorial idiopática que a corticoterapia sistémica. Estes resultados refletiram-se ao nível da diferença entre os limiares auditivos pré e pós tratamento e da taxa de recuperação auditiva. No entanto estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Também não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos que permitissem relacionar a severidade da perda auditiva inicial com a melhoria auditiva.

Sabbagh et al.¹⁶ publicaram uma revisão sistemática e meta-análise de 8 ensaios clínicos controlados randomizados heterogêneos de doentes com surdez súbita, 3 dos quais com elevado risco de viés. Em todos os ensaios foi usada dexametasona intratimpânica, com concentrações que variaram de 4mg/ml a 12 mg/ml, com diferentes durações de tratamento e método de administração. O número total de doentes participantes nos estudos foi 416, com 192 no grupo de tratamento e 224 no grupo de controlo. Cinco ensaios usaram corticoterapia oral ou terapia combinada como controlo, dois usaram uma solução salina intratimpânica como placebo e um usou uma combinação de um vasodilatador, benzodiazepina e complexo de vitamina B como controlo. Não detetaram diferença estatisticamente significativa entre a administração de dexametasona intratimpânica e as outras terapias, ao nível da taxa de recuperação auditiva. Recomendam

estudos de maiores dimensões para comparar a eficácia da corticoterapia intratimpânica com a corticoterapia oral.

Gao et al.²² concluíram, através de uma meta-análise de 8 estudos observacionais (incluindo prospectivos e retrospectivos) que a terapêutica combinada de corticosteroides sistêmicos e intratimpânicos para a surdez súbita neurosensorial idiopática é mais benéfica que a corticoterapia sistêmica isolada., ao nível da melhoria dos limiares auditivos, particularmente em casos de perda auditiva inicial severa a profunda (diferença estatisticamente significativa). Além disso, a terapia de combinação proporcionou um melhor prognóstico, com uma taxa de recuperação da audição estatisticamente superior. Não conseguiram determinar se o tempo de atraso do início da terapêutica influenciaria a recuperação auditiva.

Okada et al.³ conduziram um estudo retrospectivo de 1305 doentes diagnosticados com Surdez Súbita Neurosensorial Idiopática de grau severo (≥ 60 dB), até 7 dias após o início do quadro. Os doentes foram divididos em 4 grupos, consoante a terapêutica inicial: (1) corticoterapia, (2) corticoterapia combinada com prostaglandinas, (3) corticoterapia intratimpânica e (4) sem corticoterapia. O estudo concluiu que a melhoria auditiva dos doentes tratados com corticoterapia sistêmica é ligeiramente superior à dos que não fizeram corticoterapia, mas sem diferença estatisticamente significativa. Por outro lado, a terapêutica combinada de corticosteroides com prostaglandinas foi associada a um melhor prognóstico (maior percentagem de respostas completas e melhoras significativas), comparada com a terapêutica apenas com corticosteroides ou sem corticosteroides (diferença estatisticamente significativa). Os doentes que fizeram corticoterapia intratimpânica tiveram uma recuperação auditiva estatisticamente superior aos que não fizeram corticoides. Este estudo tem vários vieses, pois excluiu doentes que fizeram corticoterapia intratimpânica de resgate, e a idade e a frequência de diabetes eram superiores nos grupos que fizeram corticoterapia intratimpânica e sem corticoterapia.

Tratamento da surdez súbita – oxigenoterapia hiperbárica

A oxigenoterapia hiperbárica foi utilizada pela primeira vez em 1960 no tratamento da surdez súbita.² Desde então, tem sido utilizada sobretudo em associação a outras modalidades de tratamento, quer como terapia primária, quer como terapia de resgate, em casos refratários à corticoterapia. Ainda está a ser examinada em eficácia, frequência e duração.

A atividade coclear requer um grande suprimento de oxigênio, sobretudo a stria vascularis e o órgão de Corti.⁸ Sendo a hipoxia o evento central que provoca o dano coclear, a oxigenoterapia hiperbárica permite aumentar a pressão parcial de oxigênio, transferido ao ouvido interno por difusão através da barreira hematoencefálica. Permite também melhorar a microcirculação, diminuir o edema e auxiliar na recuperação das estruturas coleares afetadas¹⁷.

O tratamento expõe os doentes a oxigênio puro (FiO₂ de 100%), numa câmara com nível de pressão superior a 1 atm, habitualmente entre 2 e 3 atm (Figura 2). O risco de efeitos adversos é raro, mas as possíveis complicações que podem ocorrer durante a oxigenoterapia hiperbárica são o barotrauma, toxicidade ao oxigênio, claustrofobia e patologia ocular (agravamento temporário da miopia e cataratas)¹¹.

As linhas orientadoras da Academia Americana de Otorrinolaringologia – Cirurgia da Cabeça e Pescoço² (2012) estabelecem a oxigenoterapia hiperbárica como opção terapêutica adjuvante na surdez súbita neurosensorial idiopática, quando usada nos 3 primeiros meses após o início da surdez súbita, com maior benefício nos casos de surdez severa a profunda.

Bennet et al.²³, numa revisão sistematizada de 7 ensaios clínicos randomizados de pequena dimensão (total de 393 doentes), concluíram que, para doentes com surdez súbita neurosensorial aguda (duração de 2 semanas), a oxigenoterapia hiperbárica provoca melhoria audiométricas, mas que a importância clínica é duvidosa. A oxigenoterapia hiperbárica obteve 22% maior probabilidade de melhoria auditiva, número necessário tratar igual a 5, e melhoria absoluta dos limiares audiométricos com média de 15,6 dB. No entanto, no caso da surdez súbita neurosensorial crónica (duração superior a 6 meses), não houve evidência que a oxigenoterapia hiperbárica provocasse melhorias audiométricas significativas. Não encontraram relação entre a oxigenoterapia hiperbárica e a melhoria dos acufenos. Recomendam ensaios clínicos melhor organizados e com mais doentes, para definir a população de doentes que podem obter o maior benefício da oxigenoterapia hiperbárica.

Pezzoli et al.²⁴ fizeram um ensaio clínico prospetivo controlado não randomizado de 44 doentes cujo tratamento primário para a surdez súbita neurosensorial idiopática com corticoterapia endovenosa foi ineficaz (manitol 18% IV mais betametasona IV 4 mg/dia durante 6 dias). Todos os doentes foram posteriormente tratados com mais uma semana de corticoterapia oral (dexametasona 25 mg/dia durante 7 dias). Dos 44 doentes,

23 foram tratados com oxigénio hiperbárico (15 sessões a 2,5 atm durante 60 min) e 21 recusaram este tratamento, servindo de grupo de controlo. A melhoria dos limiares auditivos foi estatisticamente superior no grupo tratado com oxigénio hiperbárico, comparativamente ao grupo controlo. Os doentes com hipoacusia inicial severa a profunda demonstraram uma maior melhoria entre os limiares auditivos pré e pós tratamento, independentemente de serem tratados nos primeiros 10 dias após o início da hipoacusia, ou entre 11 e 30 dias. Os autores concluíram que a oxigenoterapia hiperbárica se traduz por uma melhoria auditiva significativa em doentes com surdez súbita neurosensorial idiopática refratária ao tratamento de primeira linha com corticosteroides sistémicos, até 4 semanas após o início da hipoacusia. No entanto, este ensaio teve um viés de seleção, uma vez que as sessões de oxigenoterapia hiperbárica tiveram de ser pagas pelos doentes.

Gulustan et al.¹⁷ fizeram um estudo retrospectivo de 57 doentes com surdez súbita refratária a um esquema de 250 mg de metilprednisolona iv no primeiro dia, seguida de 1 mg/Kg de metilprednisolona oral, com diminuição progressiva da dose durante 2 semanas. Consideraram como refratários os doentes com um ganho audiométrico inferior a 20 dB após o tratamento inicial. Destes doentes, 30 aceitaram fazer 1 mL de dexametasona intratimpânica (4mg/mL), 3 vezes por semana, durante 3 semanas; e 27 escolheram fazer 21 sessões de oxigenoterapia hiperbárica, com a duração de 120 minutos e pressão de 2,5 atm. Os autores verificaram que ambas as terapias de resgate se resultaram em ganhos auditivos significativos 3 meses após o tratamento, mas sem diferença estatisticamente significativa entre as duas terapias.

Callioglu et al.⁹ compararam retrospectivamente dois grupos que iniciaram tratamento menos de 30 dias após o diagnóstico de surdez súbita. O primeiro, com 23 doentes, fez metilprednisolona 1mg/Kg/dia iv durante 10 dias, com diminuição de 20 mg a cada 3 dias, nos 12 dias seguintes. O segundo grupo, com 21 doentes, fez o mesmo esquema e também 20 sessões de oxigenoterapia hiperbárica, com 2,5 atm de pressão e 90 minutos de duração. Não encontraram diferenças estatisticamente significativas na avaliação audiométrica dos dois grupos no 5º dia de tratamento e pós-tratamento. Deste modo, a adição de oxigenoterapia hiperbárica à corticoterapia endovenosa não se traduziu em melhoria auditiva adicional.

Capuano et al.²⁵ fizeram um estudo retrospectivo cohort de 300 doentes que foram divididos em 3 grupos, cada um com 100 doentes: o grupo A, que fez corticoterapia

endovenosa (metilprednisolona 40 mg/dia durante 7 dias e 20 mg durante 3 dias), o grupo B, que fez oxigenoterapia hiperbárica (16 sessões a 2,5 atm durante 90 min) e o grupo C que fez terapêutica combinada de ambas. Neste estudo, o grupo que fez terapia combinada de corticoterapia com oxigenoterapia hiperbárica revelou a maior percentagem de resposta à terapêutica (84%) e de recuperação completa (58%), independentemente do grau de hipoacusia inicial (diferença estatisticamente significativa). Os grupos que fizeram corticoterapia endovenosa ou oxigenoterapia hiperbárica isoladas tiveram melhorias auditivas semelhantes entre si. O estudo revelou que as melhorias dos limiares auditivos pós tratamento foram estatisticamente superiores quando este foi iniciado nas duas primeiras semanas após o início do quadro de hipoacusia, em qualquer dos grupos. A hipercolesterolemia (> 240 mg/dl) determinou respostas significativamente piores em todos os grupos.

Taşdöven et al.²⁶ fizeram um estudo retrospectivo de 106 doentes, que foram divididos em 3 grupos: o grupo A, com 65 doentes, foi submetido a corticoterapia oral (prednisolona 1mg/Kg/dia até 60 mg/dia durante 5 dias, com redução de 10 mg a cada 2 dias); o grupo B, com 26 doentes, foi submetido a corticoterapia oral mais oxigenoterapia hiperbárica (10 sessões a 2,5 atm durante 90 min); o grupo C, com 17 doentes, fez corticoterapia oral mais ozonoterapia (método de auto hemoterapia, com cinco sessões, duas vezes por semana). O estudo verificou que as percentagens de resposta ao tratamento do grupo que fez corticoterapia oral mais ozonoterapia foram estatisticamente superiores às do grupo que só fez corticoterapia oral. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos A e C, nem entre os grupos B e C. Considerando apenas os doentes com surdez profunda, a corticoterapia oral isolada foi pouco eficaz, porém, a adição de oxigenoterapia hiperbárica ou de ozonoterapia contribuiu de forma estatisticamente significativa para uma melhor resposta à terapêutica. Este estudo teve um viés de seleção, uma vez que a oxigenoterapia hiperbárica e a ozonoterapia tiveram de ser pagas pelos doentes.

Sevil et al.²⁷ fizeram um ensaio clínico prospetivo randomizado de 80 doentes com surdez súbita, que foram submetidos a 20 sessões de oxigenoterapia hiperbárica (2.4 atm durante 75 minutos) e divididos em dois grupos, cada um com 40 doentes. No primeiro, à oxigenoterapia hiperbárica foi adicionada corticoterapia endovenosa (metilprednisolona 1mg/Kg com redução de 10 mg a cada 3 dias, durante 10 dias), no segundo, à oxigenoterapia hiperbárica foi adicionada corticoterapia intratimpânica

(dexametasona 4 mg/mL, 0,5-0,7 ml id durante 7 dias, 3h antes da oxigenoterapia hiperbárica). Os resultados apuraram que nos doentes com hipoacusia leve a moderada, as melhorias audiométricas foram semelhantes nos dois grupos; nos doentes com hipoacusia severa, a melhoria dos limiares auditivos foi superior no grupo submetido a oxigenoterapia hiperbárica juntamente com corticoterapia intratimpânica; enquanto que os doentes com hipoacusia profunda obtiveram melhores resultados audiométricos com a terapêutica conjunta de oxigenoterapia hiperbárica com corticoterapia endovenosa. No entanto, estas diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas.

Naiboğlu et al.²⁸ fizeram um ensaio clínico prospetivo randomizado de 58 doentes com surdez súbita neurossensorial idiopática. Estes doentes foram divididos em dois grupos: o grupo 1, com 20 doentes, fez corticoterapia oral (prednisolona 1mg/Kg/dia durante 14 dias, com redução progressiva da dose por igual período) e oxigenoterapia hiperbárica (10 sessões a 2,5 atm durante 90 min); no grupo 2, com 38 doentes, à terapia do grupo 1 foi adicionada corticoterapia intratimpânica (3 injeções de metilprednisolona 40 mg/mL, com 3 dias de intervalo). Ambos os grupos apresentaram melhorias auditivas comprovadas por audiometria, tendo o grupo 1 uma taxa de sucesso de 55% e o grupo 2 uma taxa de sucesso de 63%. Apesar de a adição de corticoterapia intratimpânica ter aumentado a taxa de sucesso, a diferença não foi estatisticamente relevante. Após divisão dos doentes pelo grau de surdez, verificou-se que, nos doentes com surdez profunda, a adição de corticoterapia intratimpânica aumentou a taxa de sucesso de 0%, no grupo 1, para 50%, no grupo 2, resultado estatisticamente significativo. Contudo, é necessário ter em conta que a amostra de doentes com surdez profunda era de pequena dimensão (18 doentes).

Hosokawa et al.²⁹ fizeram um estudo retrospectivo de 334 doentes com surdez súbita neurossensorial idiopática tratados com oxigénio hiperbárico e corticosteroide endovenoso, 69,2% dos quais apresentaram melhorias audiométricas. Os doentes fizeram uma sessão de oxigénio hiperbárico por dia durante 10 dias, com uma pressão de 2 atm durante 60 minutos. A corticoterapia endovenosa foi começada no início da oxigenoterapia hiperbárica, com hidrocortisona (400 mg/peso, com diminuição progressiva da dose durante 10 dias). 224 doentes (67,1%) foram submetidos à terapia combinada nos primeiros 7 dias após o início da surdez súbita. As percentagens de doentes que apresentaram melhoria auditiva foram: 82,2% dos doentes tratados nos primeiros 7 dias após o início dos sintomas, 49,3% dos tratados até 14 dias, 37,0% dos tratados até

21 dias, e 19% dos tratados 22 ou mais dias após o início dos sintomas. Concluíram que a percentagem de melhorias foi estatisticamente superior nos doentes tratados nos primeiros 7 dias após o início dos sintomas.

Uzun et al.³⁰ publicaram um artigo com o objetivo de aferir as diferenças existentes na prática clínica em relação à oxigenoterapia hiperbárica na Europa. Fizeram um questionário e convidaram os centros hiperbáricos a participar. A maioria dos centros aceitou doentes dentro de 30 dias após o diagnóstico de surdez súbita e fez uma sessão oxigenoterapia hiperbárica por dia. O número de tratamentos variou entre 5 e 40, com uma média de 19. A duração do tratamento variou entre 60 e 140 minutos e a pressão variou entre 1,49 e 2,5 atm. Consequentemente, este estudo documentou uma ampla gama de abordagens utilizadas no tratamento da surdez súbita na Europa.



Figura 2. Fotografia de uma câmara hiperbárica multi-lugar do Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica da Marinha Portuguesa³¹.

Tratamento da surdez súbita – outros agentes

Para além da corticoterapia e da oxigenoterapia hiperbárica, ainda nenhum outro agente provou ser eficaz no tratamento da surdez súbita².

Com base na hipótese vascular, os vasodilatadores e fármacos vasoativos/reológicos são muitas vezes usados em associação aos corticosteroides, na tentativa de melhorar o suprimento sanguíneo coclear¹⁰. Por outro lado, a etiologia viral é considerada na história natural da surdez súbita com base em alguns estudos histopatológicos³². Deste modo, alguns ensaios clínicos tentaram combinar a terapia antiviral com a corticoterapia. Os fármacos antioxidantes são utilizados no tratamento da surdez súbita segundo a teoria que o dano coclear é causado por espécies reativas de oxigénio. Estas serão responsáveis pelo dano oxidativo intracelular através da ativação de proteases que provocam a morte celular programada das células ciliadas da cóclea³³.

As linhas orientadoras da Academia Americana de Otorrinolaringologia – Cirurgia da Cabeça e Pescoço² (2012) recomendam contra a prescrição por rotina de antivirais, trombolíticos, vasodilatadores, agentes vasoativos e antioxidantes. Segundo as mesmas, não existe evidência científica que suporte a sua eficácia na surdez súbita, logo estes não devem ser utilizados, evitando potenciais efeitos adversos.

Agarwal et al.³⁴ concluíram, através de uma revisão sistematizada, que a eficácia dos vasodilatadores e fármacos vasoativos no tratamento da surdez súbita não está comprovada. Apenas 3 estudos, num total de 189 doentes, cumpriram os critérios de inclusão. Um dos estudos mostrou diferenças na recuperação auditiva estatisticamente significativas entre o grupo que fez vasodilatador (dióxido de carbono combinado com outros fármacos) e o grupo controlo (só fez os outros fármacos). Outro estudo comparou um grupo que fez prostaglandina combinada com um corticoide, com um grupo que fez o corticoide mais placebo e apenas relatou melhorias auditivas para altas frequências, sem diferença estatisticamente significativa na melhoria auditiva global. O último estudo mostrou melhoras audiométricas para baixas frequências quando se utilizou naftidrofuril e dextrano de baixo peso molecular, comparado com placebo e dextrano de baixo peso molecular. Não foi possível uma meta-análise devido a diferenças do tipo, dose e duração do tratamento do vasodilatador utilizado em cada estudo.

Lee et al.³⁵ avaliaram a adição da lipo-prostaglandina E1 à corticoterapia como tratamento da surdez súbita. Fizeram um estudo prospetivo observacional, não randomizado, que comparou 60 doentes tratados com metilprednisolona oral, com 180

doentes a que a esta terapia foi adicionada alprostadil. Os doentes do primeiro grupo fizeram 48 mg de metilprednisolona, durante 4 dias, com redução de 8 mg a cada 2 dias (com adição de 0,5 mL de dexametasona intratimpânica [5mg/mL] em casos refratários, 3 vezes em duas semanas). No segundo grupo, ao esquema de metilprednisolona foi adicionada uma infusão contínua de alprostadil 10 µg/dia, durante 7 dias. No entanto, o nível de audição final não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos e a terapia combinada não influenciou significativamente a recuperação auditiva. Por outro lado, a probabilidade de recuperação auditiva foi maior na ausência de tonturas e nos doentes com uma melhor audição no ouvido saudável.

Awad et al.³⁶ fizeram uma revisão sistematizada que concluiu não haver evidência científica que suporte a utilização de fármacos antivirais para o tratamento de surdez súbita neurossensorial idiopática. A revisão incluiu 4 ensaios clínicos randomizados de pequena dimensão num total de 257 participantes, com baixo risco de viés. Dois ensaios, um com 43 e outro com 70 doentes, compararam a adição de aciclovir endovenoso a prednisolona, não tendo mostrado melhoria auditiva. Outro ensaio, com 84 doentes, não mostrou melhoria audiométrica estatisticamente significativa com a adição de valaciclovir a prednisolona, comparado com a adição de placebo a prednisolona. O último ensaio, com 60 doentes, não apresentou melhoria audiométrica estatisticamente significativa com a adição de aciclovir intravenoso a hidrocortisona, comparado com hidrocortisona isolada. Nenhum ensaio referiu efeitos adversos graves. Para os autores, são necessários ensaios melhor organizados, com mais doentes, para se realizar uma meta-análise que permita tirar conclusões definitivas.

Övet et al.³² fizeram um ensaio clínico com 41 doentes admitidos nos 7 primeiros dias após o quadro de surdez súbita, que foram divididos em dois grupos. O primeiro fez uma terapia combinada de corticoide (metilprednisolona, 250 mg no primeiro dia, 150 mg no segundo dia e 100 mg no terceiro dia, com redução de 20 mg a cada três dias a partir do quarto dia), dextrano de baixo peso molecular (500 cc em 8h durante 5 dias), piracetam (ampolas de 3 x 2g, durante 5 dias) e cápsula de lansoprazol diária para proteção gástrica. Ao segundo grupo, em adição à terapia combinada do primeiro grupo, foi administrado fanciclovir oral (3 x 250 mg, durante 7 dias). Consideraram resposta ao tratamento um ganho audiométrico de 15 dB. Obtiveram uma taxa de sucesso de 65% no grupo que fez terapia combinada e 71% no grupo que fez fanciclovir adicional, uma diferença não estatisticamente significativa.

Chen et al.³³ estudaram a eficácia da N-acetilcisteína (NAC) como terapia única para a surdez súbita neurossensorial idiopática. Compararam um grupo de 35 doentes tratados com N-acetilcisteína (600 mg bid durante 3 meses) com um grupo de 35 doentes tratados com corticoide (1mg/Kg/dia durante 7 dias, seguidos de diminuição progressiva durante uma semana) e expansor de plasma (10% dextrano 40 iv 1L/dia até 3,5L), seguidos de terapia oral com ginkgo biloba durante 3 meses. Os dois grupos não diferiram estatisticamente no nível auditivo médio pré-tratamento e pós-tratamento, mas o grupo que fez NAC apresentou um ganho auditivo médio e uma percentagem de recuperação da audição estatisticamente superior que o outro grupo. Os autores concluíram que a NAC pode ser útil no tratamento da surdez súbita como terapia isolada. Serão necessários estudos com amostras populacionais maiores para se verificar esta hipótese.

Conclusão

O conhecimento insuficiente da fisiopatologia, a possibilidade de recuperação espontânea e a aparente baixa incidência da surdez súbita neurossensorial idiopática contribuem para a dificuldade na escolha do tratamento da surdez súbita, que permanece controverso.

As linhas orientadoras da Academia Americana de Otorrinolaringologia – Cirurgia da Cabeça e Pescoço estabelecem a corticoterapia sistêmica ou intratimpânica como opção na abordagem inicial, a corticoterapia intratimpânica como recomendação em terapia de resgate, e a oxigenoterapia hiperbárica como opção no tratamento da surdez súbita. Para além destas, nenhuma outra abordagem terapêutica é proposta.

A corticoterapia sistêmica é o tratamento primário mais utilizado na surdez súbita, com eficácia demonstrada por estudos científicos na melhoria dos resultados audiométricos. O corticosteroide oral mais usado é a prednisolona 1 mg/Kg/dia (dose máxima 60 mg/dia), administrada em dose máxima durante 7 a 14 dias, com redução progressiva da dose por igual período. A importância da corticoterapia intratimpânica como terapia de resgate está bem estabelecida e diversos estudos mostraram resultados promissores em relação à sua utilização como tratamento de primeira linha. No entanto, ainda não há consenso em relação ao fármaco, dose, método de administração e duração do tratamento. Por outro lado, a eficácia da combinação da corticoterapia sistêmica e intratimpânica como tratamento inicial da surdez súbita ainda está a ser estudada.

São necessários ensaios clínicos com maiores amostras de doentes e medidas de resultados padronizadas para definir o papel da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da surdez súbita, nomeadamente em eficácia, frequência e duração do tratamento.

A surdez súbita neurosensorial é devastadora para o doente. Pode estar associada a pior qualidade de vida, mesmo na presença de melhoria audiométrica. A generalidade dos estudos centra-se na patologia e não o suficiente numa visão holística do doente, pois os resultados audiométricos lidos de forma isolada ignoram a perspetiva do doente. Em suma, são necessários mais ensaios clínicos que estudem o impacto da surdez súbita e do seu tratamento na qualidade de vida do doente.

Agradecimentos

Gostava de agradecer ao Prof. Dr. Óscar Dias pela oportunidade de realizar o trabalho final de mestrado na Clínica Universitária de Otorrinolaringologia, ao Dr. Marco Simão por me orientar, à minha família e amigos por estarem sempre presentes.

Bibliografia

1. NIDCD. Sudden Deafness. <https://www.nidcd.nih.gov/health/sudden-deafness>. Acedido a 10 de Outubro de 2016.
2. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss. *Otolaryngol -- Head Neck Surg*. 2012;146(3 Suppl):S1-S35. doi:10.1177/0194599812436449.
3. Okada M, Hato N, Nishio S, et al. The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Otolaryngol*. 2017;0(0):1-4. doi:10.1080/00016489.2017.1296970.
4. Barreto MADSC, Ledesma ALL, de Oliveira CACP, Bahmad F. Intratympanic corticosteroid for sudden hearing loss: Does it really work? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(3):353-364. doi:10.1016/j.bjorl.2015.06.007.
5. Sara SA, Teh BM, Friedland P. Bilateral sudden sensorineural hearing loss: review. *J Laryngol Otol*. 2014;128 Suppl(March 2013):S8-15. doi:10.1017/S002221511300306X.

6. Amaro Bogaz E, Souza de Albuquerque Maranhão A, Paganini Inoue D, Alencar de Barros Suzuki F, de Oliveira Penido N. Variables with prognostic value in the onset of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(5):520-526. doi:10.1016/j.bjorl.2015.07.012.
7. ASHA. Sensorineural Hearing Loss. <http://www.asha.org/public/hearing/Sensorineural-Hearing-Loss/>. Acedido a 10 de Novembro de 2016.
8. Alimoglu Y, Inci E, Edizer DT, Ozdilek A, Aslan M. Efficacy comparison of oral steroid, intratympanic steroid, hyperbaric oxygen and oral steroid + hyperbaric oxygen treatments in idiopathic sudden sensorineural hearing loss cases. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2011;268(12):1735-1741. doi:10.1007/s00405-011-1563-5.
9. Callioglu EE, Tuzuner A, Demirci S, Cengiz C, Caylan R. Comparison of simultaneous systemic steroid and hyperbaric oxygen treatment versus only steroid in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9876-9882.
10. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif*. 2011;15(3):91-105. doi:10.1177/1084713811408349.
11. Attanasio G, Covelli E, Cagnoni L, et al. Does the addition of a second daily session of hyperbaric oxygen therapy to intratympanic steroid influence the outcomes of sudden hearing loss? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(4):272-276.
12. Lustig LR. Sudden Hearing Loss. <http://www.merckmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/hearing-loss/sudden-hearing-loss>. Acedido a 11 de Outubro de 2016.
13. Neeraj N Mathur, Michele M Carr. Sudden Hearing Loss Treatment & Management - Medical Care. <http://emedicine.medscape.com/article/856313-treatment?src=refgatesrc1>. Acedido a 11 de Fevereiro 2017.

14. Gunel C, Basal Y, Toka A, Eryilmaz A, Kurt Omurlu I. Efficacy of low-dose intratympanic dexamethasone for sudden hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(4):284-287. doi:10.1016/j.anl.2015.02.002.
15. Atay G, Kayahan B, Cinar BC, Sarac S, Sennaroglu L. Prognostic Factors in Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Balkan Med J*. 2016;33(1):87-93. doi:10.5152/balkanmedj.2015.15216.
16. El Sabbagh NG, Sewitch MJ, Bezdjian A, Daniel SJ. Intratympanic dexamethasone in sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2016;1-12. doi:10.1002/lary.26394.
17. Gülüstan F, Yazıcı ZM, Alakhras WME, et al. Intratympanic steroid injection and hyperbaric oxygen therapy for the treatment of refractory sudden hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;(xx). doi:10.1016/j.bjorl.2016.10.013.
18. Swachia K, Sharma D, Singh J. Efficacy of oral vs. intratympanic corticosteroids in sudden sensorineural hearing loss. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016;27(4):371-377. doi:10.1515/jbcpp-2015-0112.
19. Liu Y-C, Chi F-H, Yang T-H, Liu T-C. Assessment of complications due to intratympanic injections. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*. 2016;2(1):13-16. doi:10.1016/j.wjorl.2015.11.001.
20. Wei BPC, Stathopoulos D, O' Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7). doi:10.1002/14651858.CD003998.
21. Qiang Q, Wu X, Yang T, Yang C, Sun H. A comparison between systemic and intratympanic steroid therapies as initial therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol*. 2016;0(0):1-8. doi:10.1080/00016489.2016.1260157.
22. Gao Y, Liu D. Combined intratympanic and systemic use of steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(11):3699-3711. doi:10.1007/s00405-016-4041-2.

23. Bennett M, Kertesz T, Perleth M, et al. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. 2012;(10):4-6. doi:10.1002/14651858.CD004739.
24. Pezzoli M, Magnano M, Maffi L, et al. Hyperbaric oxygen therapy as salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: a prospective controlled study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(7):1659-1666. doi:10.1007/s00405-014-2948-z.
25. Capuano L, Cavaliere M, Parente G, et al. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden hearing loss: is the routine application helpful? *Acta Otolaryngol*. 2015;(February):1-6. doi:10.3109/00016489.2015.1023355.
26. Ergun Taşdöven G, Derin AT, Yaprak N, Özçağlar HÜ. The place of hyperbaric oxygen therapy and ozone therapy in sudden hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016. doi:10.1016/j.bjorl.2016.06.002.
27. Sevil E, Bercin S, Muderris T, Gul F, Kiris M. Comparison of two different steroid treatments with hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;273(9):2419-2426. doi:10.1007/s00405-015-3791-6.
28. Naibogllu B, Kulekci S, Surmeli M, et al. Efficacy of multimodality approach to sudden hearing loss. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2015;25(2):77-81. doi:10.5606/kbbihtisas.2015.65768.
29. Hosokawa S, Sugiyama K, Takahashi G, Takebayashi S, Mineta H. Prognostic factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss treated with hyperbaric oxygen therapy and intravenous steroids. *J Laryngol Otol*. 2017;131(1):77-82. doi:10.1017/S0022215116009725.
30. Uzun G, Mutluoglu M, Metin S. The use of hyperbaric oxygen treatment for sudden sensorineural hearing loss in Europe. *Diving Hyperb Med*. 2016;46(1):43-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044462>. Acedido a 20 de Março de 2017.
31. Centro de Medicina Subaquática e Hiperbárica (Marinha) - Oxigenoterapia Hiperbárica em Portugal. <http://medicina-hiperbarica.webnode.pt/centros-em-portugal/lista-de-centros/centro-de-medicina-subaquatica-e-hiperbarica-marinha/>. Acedido a 20 de Fevereiro de 2017.

32. Övet G, Alataş N, Kocacan FN, et al. Sudden sensorineural hearing loss: Is antiviral treatment really necessary? *Am J Otolaryngol*. 2015;36(4):542-546. doi:10.1016/j.amjoto.2015.02.011.
33. Chen C-H, Young Y-H. N-acetylcysteine as a single therapy for sudden deafness. *Acta Otolaryngol*. 2016;0(0):1-5. doi:10.1080/00016489.2016.1214981.
34. Agarwal L, Pothier DD. Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):2009-2011. doi:10.1002/14651858.CD003422.
35. Lee HY, Kim JC, Choi MS, Chang DS, Kim AY, Cho CS. Therapeutic effect of combined steroid-lipoprostaglandin E1 for sudden hearing loss: A propensity score-matched analysis. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2015;36(1):52-56. doi:10.1016/j.amjoto.2014.10.007.
36. Awad Z, Huins C, Pothier DD. Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):1-3. doi:10.1002/14651858.CD006987.